



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 14 557 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 F 13/00

⑳ Aktenzeichen: 100 14 557.4
㉑ Anmeldetag: 23. 3. 2000
㉒ Offenlegungstag: 4. 10. 2001

㉓ Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

㉔ Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

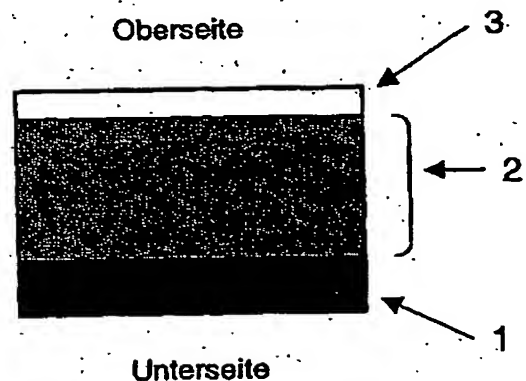
㉕ Erfinder:
Berthold, Achim, Dr., 56626 Andernach, DE; Müller,
Walter, Dr., 56564 Neuwied, DE

㉖ Entgegenhaltungen:
DE 44 26 315 C1
DE 38 01 722 C1
DE 29 53 327 C2
DE-AS 21 03 590
DE 31 11 336 A1
US 37 09 221 A
WO 91 08 724 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ㉗ Wundauflage mit verminderter Verwachsungstendenz
㉘ Eine Wundauflage mit verminderter Verwachsungstendenz, umfassend eine mindestens einlagige Schicht (2), ist dadurch gekennzeichnet, daß diese Schicht mit einer der Wundseite zugewandten porösen Membran oder semipermeablen Folie (1) verbunden ist.



DE 100 14 557 A 1

DE 100 14 557 A 1

BEST AVAILABLE COPY

[0001] Die Erfindung betrifft eine Wundauflage zur Förderung der Wundheilung, welche sich dadurch auszeichnet, daß sie keine oder nur eine geringe Verwachsungstendenz mit der Wunde hat.

[0002] Wundauflagen müssen eine Reihe verschiedener Anforderungen erfüllen, um die Wundheilung bestmöglich zu unterstützen. Zum einen gilt es, die Wunde vor Umwelteinflüssen, wie z. B. Eindringen von Fremdkörpern und Einwirkung von äußerem Druck, zu schützen. Wundauflagen müssen deshalb keimfrei und sterilisierbar sein und damit die Wahrscheinlichkeit einer Sekundärinfektion senken. Ferner dienen Wundauflagen dazu, die Wunde warm und feucht zu halten, da Wunden besser heilen, wenn sie unter Okklusion feucht gehalten werden. Als Ursache für die "heilende" Wirkung eines okklusiven Milieus wird in der Literatur unter anderem folgender Mechanismus diskutiert: Durch Sauerstoffausschluß ist die Wunde gezwungen, über das Blut Sauerstoff in das Wundgebiet zu bringen. Dies erfolgt durch vermehrte Gefäßneubildung unter Gefäßneubildung und damit geförderte Wundheilung.

[0003] Andererseits soll die Wundauflage eine gute Saugfähigkeit und eine ausreichende Saugkapazität aufweisen, um ein Abziehen des Wundsekretes zu ermöglichen und die Bildung von feuchten Kammern zu vermeiden. Insbesondere nicht abfließendes, eventuell mit Keimen besetztes Wundsekret birgt ein hohes Infektionsrisiko.

[0004] Eine Wundauflage soll außerdem eine ausreichende Naßfestigkeit aufweisen und das Zurückbleiben von Rückständen verhindern, welche die Wundheilung irritieren könnten. Um den Prozeß der Wundheilung zu fördern, sollte eine Wundauflage eine ausreichende Sauerstoff- und Wasserdampfdurchlässigkeit und damit Atmungsaktivität gewährleisten. Sie soll sich der Wunde anschmiegen, um eine gleichmäßige Aufnahme des Wundsekrets bzw. gegebenenfalls Abgabe von Wirkstoffen zu ermöglichen, hautfreundlich sowie leicht zu applizieren und zu entfernen sein, um die Wundruhe zu gewährleisten.

[0005] Als nachteilig hat sich bei den bekannten Wundauflagen oft herausgestellt, daß sie dazu neigen, mit der Wundoberfläche zu verkleben. Dies beruht darauf, daß das im Verlauf der Wundheilung neugebildete Gewebe, z. B. Granulationsgewebe, Blutgefäße etc., mit der Unterseite der Wundauflage verwächst, wobei Zellen in die Wundauflage einwandern oder Ausläufer bilden, die in die Wundauflage hineinsprossen. Da bei jedem Verbandswechsel und der damit verbundenen Abnahme des verklebten Verbandes frisches Granulationsgewebe und Epithelsäume mit abgerissen werden, wird auf diese Weise durch derartige Verklebungen der Wundauflage mit der Wunde die Heilung verzögert.

[0006] Zwar könnte die Gefahr der Bildung von Verklebungen bzw. Verwachsungen der Wunde mit der Wundauflage dadurch vermindert werden, daß ein häufiger Verbandswechsel vorgenommen wird, so daß eine Verklebung oder Verwachsung aufgrund des kurzen Zeitintervalls nicht entstehen kann. Jedoch ist es vorzuziehen, die Wundauflage nur selten bzw. weniger häufig zu wechseln, um den Heilungsprozeß möglichst wenig zu stören. Da das Abnehmen einer vollgesaugten Wundauflage einen Verlust von Bestandteilen des Wundexsudats und damit immunkompetenter Zellen (das sind Zellen, die Antigene erkennen können und die entsprechenden Antikörper produzieren, und Zellen, die Fremdkörper aufnehmen und somit neutralisieren können) verursacht, wird der Heilungsprozeß bei jedem Wechsel der Wundauflage unterbrochen oder gestört.

[0007] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand deshalb darin, eine Wundauflage bereitzustellen, welche nur

eine geringe oder keine Tendenz hat, mit der Wunde zu verwachsen. Gleichzeitig soll eine solche Wundauflage den oben erwähnten allgemeinen Anforderungen genügen.

[0008] Überraschenderweise wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß bei einer Wundauflage, die eine mindestens einlagige Schicht umfaßt, diese Schicht auf der der Wunde zugewandten und mit der Wunde in Berührung kommenden Seite mit einer porösen Membran oder einer semipermeablen Folie verbunden wird. Diese zwischen der Wundoberfläche und der mindestens einlagigen Schicht der Wundauflage befindliche poröse Membran oder Folie hemmt oder verhindert das Einwachsen oder Hineinsprossen von Zellen in die Folie und in die darüber liegende Schicht. Dadurch werden Verwachsungen der heilenden Wunde mit der Wundauflage unterbunden.

[0009] Die erfindungsgemäße Wundauflage wird im folgenden anhand der in Fig. 1 und 2 gezeigten Ausführungsbeispiele näher erläutert. Die Fig. 1 u. 2 zeigen die erfindungsgemäßen Wundauflagen jeweils im Querschnitt, um den Schichtaufbau erkennen zu lassen.

[0010] Die erfindungsgemäße Wundauflage mit verminderter Verwachsungstendenz umfaßt in einer einfachen Ausführungsform, wie in Fig. 1 dargestellt, eine poröse Membran oder semipermeable Folie (1) und eine darüberliegende Schicht (2). Die Membran oder Folie (1) bildet die Unterseite der Wundauflage, welche auf die Wundoberfläche aufgelegt wird. Die Schicht (2) bildet die äußere Schicht bzw. Oberseite der Wundauflage.

[0011] Als poröse Membranen oder semipermeable Folien eignen sich grundsätzlich Membranen oder Folien, die üblicherweise bei der Mikrofiltration oder Ultrafiltration verwendet werden. Vorzugsweise wird der Porendurchmesser bzw. die Ausschußgrenze so gewählt, daß es für Gewebszellen nicht mehr möglich ist, in die Membran oder Folie einzuwachsen. Insbesondere eignen sich Membranen, deren Porengröße kleiner als 10 µm, zweckmäßig kleiner als 1 µm und vorzugsweise kleiner als 0,25 µm ist.

[0012] Als semipermeable Folien werden solche Folien verstanden, die durchlässig sind für Wasser und darin gelöste Stoffe, einschließlich von Proteinmolekülen. Die einsetzbaren Membranen oder Folien können beispielsweise auf der Basis von Celluloseacetat, Cellulosetriacetat, Cellulosenitrat, Regenerat-Cellulose, Polyvinylalkohol oder Polyamid hergestellt sein.

[0013] Die über der Membran oder Folie befindliche und vorzugsweise damit fest verbundene Schicht (2) ist bevorzugt als saugfähige Schicht ausgestaltet, welche der Aufnahme und Ableitung des Wundexsudates dient. Sie kann deshalb saugfähige Materialien enthalten, welche dem Fachmann bekannt sind. Beispielsweise eignen sich hierfür quellfähige Polymere, z. B. Hydrogele auf der Basis von Gelatine, Kollagen, Kollagen-Heparin-Komplexen, Alginate, Pektinen, Stärken, Albumin, Agarose, Cellulosetypen (z. B. Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidon, Methylpyrrolidon-Chitosan, Cyclo-Dextrinen, Hyaluronsäuren, Polyanhydriden, Polyvinylalkoholen, Polyacrylsäure, Poloxameren und Polyacrylamiden.

[0014] Die Außenseite bzw. Oberseite der Wundauflage kann zusätzlich mit einer Deckschicht (3) versehen sein, welche auf der Schicht (2) aufliegt bzw. mit dieser verbunden ist. Sie kann beispielsweise als Schutzschicht dienen, welche der Wundauflage Festigkeit verleiht und diese vor Beschädigungen schützt. Sie kann auch feuchtigkeits- oder wasserdampf- und durchlässig sein.

[0015] Der Aufbau der erfindungsgemäßen Wundauflage umfaßt außerdem eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht sowie gegebenenfalls eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige

sige Schutzfolie bzw. Abziehfolie. Als Deckschicht eignen sich vor allem Polyester, darüber hinaus aber nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie Polyvinylchlorid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethane, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann die Deckschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen, insbesondere Aluminium, oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid oder ähnlichen, dem Fachmann bekannten Stoffen. Für die ablösbare Schutzschicht können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch eine geeignete Oberflächenbehandlung wie Silikonisierung ablösbar ist. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten wie Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan®, Polyvinylchlorid oder ähnliche verwendet werden.

[0016] Besonders vorteilhaft sind solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Wundauflage, bei welchen entweder die Membran oder Folie (1) und/oder die Schicht (2) einen die Wundheilung fördernden pharmazeutischen Wirkstoff, oder mehrere Wirkstoffe, enthalten, der von der oder durch die Membran oder Folie an die Wunde abgegeben werden kann. Beispielsweise kann die der Wunde zugewandte Außenseite der Membran oder Folie (1) mit Wirkstoff(en) beladen sein, oder es kann die Schicht (2) mit einem oder mehreren Wirkstoff(en) getränkt oder imprägniert sein. Bevorzugt kommen dabei solche Wirkstoffe zum Einsatz, welche die Wundheilung fördern.

[0017] Wenn die Wundauflage Wirkstoffe enthält, ist es besonders vorteilhaft, wenn sie gleichzeitig Mittel aufweist, welche eine kontrollierte Freisetzung des bzw. der Wirkstoffe ermöglichen. Dies kann beispielsweise mit Hilfe von die Wirkstoffabgabe steuernden zusätzlichen Membranen erfolgen, oder durch Verwendung von Polymermatrices, welche als Wirkstoffreservoir dienen und aus welchen der Wirkstoff in kontrollierbarer Weise freigesetzt wird.

[0018] Als wundheilungsfördernde Wirkstoffe, welche in die erfindungsgemäße Wundauflage inkorporiert werden können, eignen sich vor allem solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Wachstumsfaktoren, der Antibiotika, der Antiseptika, der Antimykotika, der Analgetika, der Enzyminhibitoren, der Antihistaminika, der Vitamine, der Glucocorticoide, der antiviralen Wirkstoffe, der Steroide, der Nucleoside einschließlich der Desoxyribonucleoside, der Enzyme (z. B. Proteinkinase C), sowie aus der Gruppe der Hormone. Aus der Gruppe der Wachstumsfaktoren eignen sich insbesondere Platelet Derived Growth Factor, Epidermal Growth Factor, Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor, Acidic Fibroblast Growth Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, Transforming Growth Factor alpha, Transforming Growth Factor beta, Keratinocyte Growth Factor, Insulin-Like Growth Factor 1, Insulin-Like Growth Factor 2 und Tumor Necrosis Factor; von den Wachstumsfaktoren ist der Platelet Derived Growth Factor besonders bevorzugt.

[0019] Aus der Gruppe der Hormone werden bevorzugt Insulin, Wachstumshormone, Thyroxin, Trijodthyronin ausgewählt.

[0020] Wie aus Fig. 2 ersichtlich ist, schließt die Erfindung auch solche Ausführungsformen mit ein, bei welchen die Schicht (2) aus zwei oder mehreren Lagen aufgebaut ist. Beispielsweise kann diese Schicht aus vier Lagen (4-7) bestehen, von denen z. B. jeweils zwei Lagen (5, 7) polymerhaltig sind und jeweils zwei andere Lagen (4, 6) vlies- oder gewebeartig aufgebaut sind. Ebenso kann die Schicht (2) aus zwei einzelnen Lagen aufgebaut sein, von denen eine auf Polymerbasis hergestellt ist, und die andere aus vlies-

oder gewebeartigem Material besteht. Jedoch sind auch eine Vielzahl weiterer Ausführungsformen möglich, die sich durch die Kombination und Anordnung geeigneter Materialien in verschiedenen Lagen der Schicht (2) ergeben können.

[0021] Auch die in Fig. 2 gezeigte Ausführungsform weist erfindungsgemäß auf der der Wundseite zugewandten Unterseite eine poröse Membran oder semipermeable Folie (1) auf, um ein Anwachsen der Wundauflage auf der Wunde zu hemmen. Zusätzlich kann eine solche Ausführungsform auf der wundabgewandten Oberseite mit einer Deckschicht (3) ausgestattet sein.

[0022] Falls eine Ausführungsform gewählt wird, bei welcher die Schicht (2) zwei- oder mehrlagig aufgebaut ist und Wirkstoff(e) enthält, so ergibt sich zudem die Möglichkeit, daß nur eine oder nur einige dieser Lagen wirkstoffhaltig ausgebildet ist bzw. sind. Auch kann z. B. eine der Lagen als Steuermembran ausgebildet sein, welche die Wirkstoffabgabe aus einer darüber liegenden wirkstoffhaltigen Lage reguliert.

[0023] Die erfindungsgemäße Wundauflage mit verminderter Verwachsungstendenz eignet sich zur allgemeinen Verwendung bei der Wundversorgung. Besonders vorteilhaft ist ihre Verwendung zur Behandlung von chronischen oder schlecht heilenden Wunden.

[0024] Die erfindungsgemäße Wundauflage wird für die Lagerung zweckmäßig noch auf der Außenseite der Folie bzw. Membran mit einer Abziehfolie versehen, die z. B. aus den für die Deckschicht aufgeführten Materialien bestehen kann, und/oder sie ist in einer Rundumverpackung aus üblichem Material enthalten.

Patentansprüche

1. Wundauflage, umfassend eine mindestens einlagige Schicht (2), dadurch gekennzeichnet, daß diese Schicht mit einer der Wundseite zugewandten porösen Membran oder semipermeablen Folie (1) verbunden ist.
2. Wundauflage nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) mindestens teilweise aus saugfähigen Materialien aufgebaut ist oder solche Materialien enthält.
3. Wundauflage nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Porendurchmesser der porösen Membran so gewählt wird, daß das Eindringen oder Einwachsen von Gewebszellen in die Membran verhindert wird, wobei der Porendurchmesser kleiner als 10 µm, zweckmäßig kleiner als 1 µm und vorzugsweise kleiner als 0,25 µm ist.
4. Wundauflage nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) auf der außenliegenden, wundabgewandten Seite mit einer Deckschicht (3) versehen ist, welche die äußerste Schicht der Wundauflage bildet.
5. Wundauflage nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) zwei oder mehrere Lagen umfaßt, wobei vorzugsweise mindestens eine Lage aus vlies- oder gewebeartigem Material aufgebaut ist und mindestens eine weitere Lage aus Polymeren aufgebaut ist.
6. Wundauflage nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2), oder eine die sie bildenden Lagen, und/oder die poröse Membran oder semipermeable Folie (1) mindestens einen die Wundheilung fördernden Wirkstoff enthält.
7. Wundauflage nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Membran oder semipermeable

Folie (1) mindestens einen die Wundheilung fördernden Wirkstoff enthält, wobei vorzugsweise nur die der Wunde zugewandte Außenseite mit dem bzw. den Wirkstoff(en) beladen ist.

8. Wundauflage nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als die Wundheilung fördernder Wirkstoff ein Wachstumsfaktor, insbesondere Platelet Derived Growth Factor, zugegen ist. 5

9. Wundauflage nach einem oder mehreren der Ansprüche 6-8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mittel aufweist, welche eine kontrollierte Freisetzung des/der Wirkstoffe(s) bewirken, wobei es sich bei diesen Mitteln vorzugsweise um eine die Freisetzung steuernde Membran oder eine die Freisetzung steuernde Polymerzusammensetzung handelt. 10 15

10. Wundauflage nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie noch auf der Außenseite der Membran oder Folie mit einer Schutzfolie versehen oder in einer Rundumverpackung enthalten ist. 20

11. Verwendung einer Wundauflage nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur Wundbehandlung und Förderung der Wundheilung, vorzugsweise zur länger andauernden Behandlung von chronischen oder schlecht heilenden Wunden. 25

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

FIG. 1

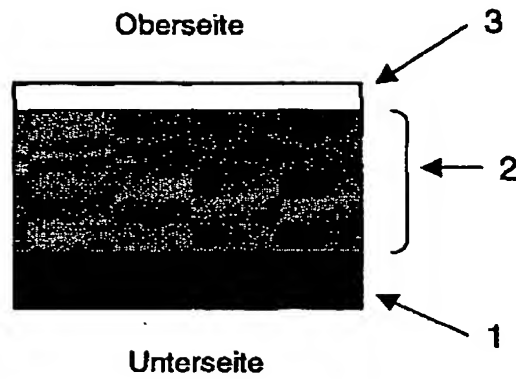


FIG. 2

